

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2001-226274

(43)Date of publication of application : 21.08.2001

(51)Int.Cl.

A61K 35/78
A23K 1/16
A23K 1/18
A23L 1/30
A61K 7/00
A61P 3/04
C12N 9/99

(21)Application number : 2000-031955

(71)Applicant : MATSUURA YAKUGYO KK

(22)Date of filing : 09.02.2000

(72)Inventor : MATSUURA KEIICHI
HIRATA YOSHIMASA
SAWADA IKUO
IMAI SHOJI
FUKAYA YUKITAKA
SAKURAGI TOSHIE
ITO HIDESATO

(54) LIPASE INHIBITOR

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a lipase inhibitor for controlling and preventing human and animal obesities and diseases caused by obesities and preventing inflammation resulting from neutral fat of the skin.

SOLUTION: This lipase inhibitor comprises one or more kinds of crude medicines selected from leaf of Psidium guajava L., Psidium guajava L., leaf of Apocynum venetum L., leaf of Gymnema sylvestre and Gardenia jasminoides var. grandiflor or their extracts. These crude medicines or extracts control accumulation of lipid in the body by inhibiting the action of pancreatic lipase participating in digestion and absorption of lipid.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

THIS PAGE BLANK (USPTO)

AN - 2001-642013 [74]

AP - JP20000031955 20000209

CPY - MATS-N

DC - B04

FS - CPI

IC - A23K1/16 ; A23K1/18 ; A23L1/30 ; A61K7/00 ; A61K35/78 ; A61P3/04 ; C12N9/99

MC - B04-A10B B14-E12

M1 - [01] M423 M781 M905 P616 P731; RA00GT-K RA00GT-T RA00GT-U

PA - (MATS-N) MATSUURA YAKUGAKU KK

PN - JP2001226274 A 20010821 DW200174 A61K35/78 003pp

PR - JP20000031955 20000209

XA - C2001-190230

XIC - A23K-001/16 ; A23K-001/18 ; A23L-001/30 ; A61K-007/00 ; A61K-035/78 ; A61P-003/04 ; C12N-009/99

AB - JP2001226274 NOVELTY - A lipase inhibitor comprises a crude drug or its extract such as guava leaf (*Psidium guajava*), hop (*Humulus lupulus*), *Apocynum venetum* leaf, *Gymnema* leaf (*Gymnema sylvestre*), and/or *Gardenia fructus* (*Gardenia jasminoides* var. *grandiflora*).

- ACTIVITY - Anorectic; antidiabetic; antilipemic; hypotensive. No specific test details are given in the specification.

- MECHANISM OF ACTION - Lipase inhibitor. Lipase inhibitory effect test was evaluated in pig pancreatic lipase. A lipase inhibitor sample was reacted with the pancreatic lipase isolated from pig. The lipase inhibitor sample contained 500 micro l of buffer containing 5,5'-dithio bis(2-nitro benzoic acid), 150 mu l of 70 volume/volume% (v/v%) ethanol extract and water extract of guava leaf (*Psidium guajava*) (crude drug) sample solution, 40 micro l of enzyme solution (pig 0.05 mg/ml pancreatic lipase 125 mM tris hydrochloric acid (pH 7.5), 0.1 mg/ml color developer liquid, 10 micro l of esterase inhibition liquid (3.48 mg/ml phenyl methyl sulfonyl fluoride), and 50 micro l of substrate liquid (6.69 mg/ml 3 butyric acid dimercaprol + 5.73 mg/ml sodium dodecyl sulfate). The IC₅₀ (lipase inhibitory concentration), of the crude drug was found to be 0.205 mg/ml in the ethanol extract, and 0.62 mg/ml in the water extract. Thus, the results showed that the crude drug had excellent lipase inhibitory effect.

- USE - For inhibiting pancreatic lipase, and for preventing/inhibiting obesity which causes diseases, such as diabetes mellitus, hyperlipidemia and hypertension, in humans and animals, and for use in food such as health food, in feed for livestock and pets, and in cosmetics.

- ADVANTAGE - The inhibitor contains crude drug extracts which has excellent lipase inhibitory effect. The crude drug extract has high digestive absorption of in vivo lipid, and hence effectively inhibit pancreatic lipase in the digestive enzyme, which causes obesity. Hence, the crude drug extract inhibits/prevents obesity, by controlling accumulation of lipid inside the body, preferably caused by excessive injection of lipid. The lipase inhibitor can be efficiently utilized as nutritive feed for livestock and pets, for preventing various diseases. The inhibitor also efficiently prevents damage caused to skin, by lipase.

- (Dwg.0/0)

CN - RA00GT-K RA00GT-T RA00GT-U

IW - LIPASE INHIBIT PREVENT OBESITY HEALTH FOOD FEED COSMETIC COMPRISE

CRUDE DRUG EXTRACT GUAVA LEAF HOP LEAF GYMNEMA LEAF GARDENIA FRUCTUS

IKW - LIPASE INHIBIT PREVENT OBESITY HEALTH FOOD FEED COSMETIC COMPRISE

CRUDE DRUG EXTRACT GUAVA LEAF HOP LEAF GYMNEMA LEAF GARDENIA FRUCTUS

NC - 001

OPD - 2000-02-09

ORD - 2001-08-21

PAW - (MATS-N) MATSUURA YAKUGAKU KK

TI - Lipase inhibitor for preventing obesity, and for use in health food,
feed and cosmetics, comprises crude drug or its extract such as guava
leaf, hop, Apocynum venetum leaf, Gymnema leaf and/or Gardenia fructus

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2001-226274

(P2001-226274A)

(43) 公開日 平成13年8月21日 (2001.8.21)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テームト (参考)
A 6 1 K 35/78		A 6 1 K 35/78	C 2 B 0 0 5
A 2 3 K 1/16	3 0 4	A 2 3 K 1/16	3 0 4 C 2 B 1 5 0
1/18		1/18	A 4 B 0 1 8
A 2 3 L 1/30		A 2 3 L 1/30	B 4 C 0 8 3
A 6 1 K 7/00		A 6 1 K 7/00	K 4 C 0 8 8
審査請求 未請求 請求項の数 1 O L (全 3 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号 特願2000-31955(P2000-31955)

(22) 出願日 平成12年2月9日 (2000.2.9)

(71) 出願人 000187471

松浦薬業株式会社

愛知県名古屋市中区丸の内3丁目2-22

(72) 発明者 松浦 敬一

愛知県名古屋市中区丸の内3丁目2番22号

松浦薬業株式会社内

(72) 発明者 平田 義正

愛知県名古屋市中区丸の内3丁目2番22号

松浦薬業株式会社内

(74) 代理人 100075476

弁理士 宇佐見 忠男

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 リパーゼ阻害剤

(57) 【要約】

【課題】 本発明の課題は、ヒトや動物の肥満や肥満に伴う疾病を抑制、予防し、更には皮膚の中性脂肪にもとづく炎症を防止することにある。

【解決手段】 グアバ葉、ホップ、ラフマ葉、ギムネマ葉、サンシシから選ばれる1種または2種以上の生薬もしくはそれらの抽出物を含有するリパーゼ阻害剤を提供する。これら生薬もしくは抽出物は脂質の消化吸収に関与する腓リパーゼの作用を阻害することによって、体内への脂質の蓄積を抑える。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 グアバ葉 (*Psidium guajava* L. : バンジロウ属)、ホップ (*Humulus lupulus* L. : カラハナソウ属)、ラフマ葉 (*Apocynum venetum* L. : バシクルモン属)、ギムネマ葉 (*Gymnema sylvestre* (Retz.) Schult. : ホウライアオカズラ属)、サンシシ (*Gardenia jasminoides* var. *grandiflora* (Lour.) Makino : クチナシ属) から選ばれる1種または2種以上の生薬もしくはそれらの抽出物を含有することを特徴とするリパーゼ阻害剤

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、リパーゼ阻害作用を有する薬物に関し、更に詳しくは生体内で脂質の消化吸収に関与する膵リパーゼを阻害することにより、肥満の抑制および予防に有効な薬物に関するものである。また上記リパーゼ阻害剤は健康維持増進を目的とする食品はもとより化粧品や家畜やペット用の飼料にも利用することができる。

【0002】

【従来の技術及び発明が解決しようとする課題】 現代社会においては、食物が豊富に出回り、一方では運動量が不足することにより、体内における脂肪の過剰蓄積すなわち肥満がさまざまな疾病の引き金となっている。肥満は糖尿病、高脂血症、高血圧などの生活習慣病に密接に関係しており、さらには動脈硬化性疾患、血栓性疾患などきわめて頻度の高い疾患群の発症基盤となっているため、肥満を改善する方法を提供することが望まれている。肥満を改善する方法には、食事療法、運動療法、薬物療法があるが、日常生活の中では食事療法、運動療法の継続は可成り困難なことであり、それらを補助する治療手段として薬物療法がある。

【0003】 近年、肥満の抑制や予防を目的として消化酵素に対する阻害剤が注目されている。とりわけ脂質の消化吸収に関与する酵素である膵リパーゼの作用を阻害することにより体内への脂質の蓄積を抑え、肥満の抑制および予防に寄与し得ることができリパーゼ阻害剤を提供することが望まれている。また脂肪の蓄積による弊害は、ヒトのみでなく家畜やペット等の動物にも認められ、このようなリパーゼ阻害剤は家畜やペット用の飼料としても有用性が高い。更に化粧品分野においても、皮膚からの分泌物である皮脂中の中性脂肪は、皮膚表面のバクテリアから産生されるリパーゼにより加水分解されて刺激性のある遊離脂肪酸を生成し、皮膚の角化作用を促進、さらには、その遊離脂肪酸が周囲の結合組織に流出することにより炎症が進展するので、これらの原因となるリパーゼを阻害することにより皮膚のトラブルを防止することができる。

【0004】

【課題を解決するための手段】 本発明は上記課題を解決

するために本発明者らが研究を行った結果、グアバ葉、ホップ、ラフマ葉、ギムネマ葉、サンシシから選ばれる1種または2種以上の生薬の抽出物が膵リパーゼを阻害することを見出した。本発明のリパーゼ阻害剤を製造するためには、グアバ葉、ホップ、ラフマ葉、ギムネマ葉、サンシシから選ばれる1種または2種以上の生薬をそのまま粉末化するか、あるいはこれら生薬の抽出物を得る、更に上記抽出物から有効成分のみを分離しても良い。ここで言う抽出物とは、上記生薬を水、アルコール類、エーテル類、エステル類、ケトン類、ニトリル類、芳香族炭化水素類、ハロゲン化脂肪族炭化水素類あるいはこれらの混合溶媒で抽出して得られる抽出液、その希釈液、濃縮液、エキスまたは乾燥物を意味する。

【0005】

【実施例】〔リパーゼ阻害作用試験〕

1) 試料溶液の調整

表1に示す生薬の70%v/v エタノール抽出液と水抽出液とを下記の通り調整する。

70%v/v エタノール抽出：粉末にした生薬30g に70%v/v エタノール600mlを加え1時間超音波抽出し、濾過後濾液を濃縮し70%v/v エタノール抽出液とした。

水抽出：生薬30g に水600mlを加え1時間加熱抽出し、その抽出液を濾過後、濾液を濃縮し水抽出液とした。

【0006】 2) リパーゼ阻害作用試験

リパーゼ阻害率の測定は、ブタ膵リパーゼ (Sigma社製) および大日本製薬製の「リパーゼキットS」を用いた。測定方法は製造者の説明書に従った。すなわち抽出液を含む試料サンプル溶液150μl (盲検用は水150μl)、酵素溶液 (ブタ膵リパーゼ0.05mg/ml 125mM トリス塩酸 (pH7.5)) 40μl、発色液0.1mg/ml 5, 5'-ジチオビス (2-ニトロ安息香酸) を含む緩衝液) 500μl を入れて混和した後、エステラーゼ阻害液 (3.48mg/ml フェニルメチルスルホニルフルオリド) 10μl を添加する。これらを30℃で5分間予熱し、基質液 (6.69mg/ml 三酪酸ジメチルカプロール+5.73mg/ml ドデシル硫酸ナトリウム) 50μl を加え混和後、遮光下にて30℃で30分間反応させる。その後、反応停止液1mlを添加し反応を停止する。ブランクはサンプル溶液、酵素溶液、発色液、エステラーゼ阻害液を添加して30℃で5分間、および30℃で30分間加熱し、反応停止液を加えた後基質液を添加する。それぞれのサンプルの吸光度を波長412nmで測定する。

【0007】 リパーゼ阻害作用は次式を用いて計算した。

$$\text{リパーゼ阻害率} = 100 - \frac{(AT - AB_T)}{(AC - AB_C)} \cdot 100 (\%)$$

AT: 試料サンプルの吸光度

A_{B_T} : 試料サンプルのブランク吸光度A_C : 盲検用サンプルの吸光度A_{B_C} : 盲検用サンプルのブランク吸光度害濃度 (I C₅₀) を表 1 に示した。

【0008】

【表 1】

＜結果＞リパーゼ作用に対する各生薬抽出物の 50% 阻

	70%v/v エタノール抽出液	水抽出液
グアバ葉	0.205	0.62
ホップ	2.54	4.3
ラフマ葉	1.165	0.785
ギムネマ葉	3.71	6.74
サンシシ	0.83	2.52

単位 : mg/ml

【0009】

【発明の効果】上記の表 1 の各生薬抽出物は優れたリパーゼ阻害作用を有している。上記の各生薬抽出物は生体内で脂質の消化吸収を担い、肥満症の鍵を握る消化酵素である腓リパーゼに対して阻害作用を示し、体内への脂質の蓄積を抑えることにより肥満の抑制や予防に寄与し

得る。更に脂質の過剰摂取など近年の食生活を反映している生活習慣病の予防にも有効であり、家畜やペット等の栄養過多などによる種々の疾病にも利用することができる。またリパーゼに起因する皮膚のトラブル防止にも有用である。

フロントページの続き

(51) Int. Cl.⁷

識別記号

F I

テーム (参考)

A 6 1 P 3/04

A 6 1 P 3/04

C 1 2 N 9/99

C 1 2 N 9/99

(72) 発明者 澤田 郁夫

愛知県名古屋市中区丸の内 3 丁目 2 番 22 号
松浦薬業株式会社内

(72) 発明者 櫻木 利枝

愛知県名古屋市中区丸の内 3 丁目 2 番 22 号
松浦薬業株式会社内

(72) 発明者 今井 昇治

愛知県名古屋市中区丸の内 3 丁目 2 番 22 号
松浦薬業株式会社内

(72) 発明者 伊藤 英里

愛知県名古屋市中区丸の内 3 丁目 2 番 22 号
松浦薬業株式会社内

(72) 発明者 深谷 幸隆

愛知県名古屋市中区丸の内 3 丁目 2 番 22 号
松浦薬業株式会社内

F ターム (参考) 2B005 AA05 AA06

2B150 AA01 AA06 AB10 DD32 DD57

4B018 MD48 MD61 MD62 ME01 MF01

4C083 AA111 CC02 EE12

4C088 AB14 AB34 AB57 AB99 BA09

BA10 CA03 MA07 MA52 MA63

NA14 ZC20 ZC33

THIS PAGE BLANK (USPTO)